Les composants de l'immunité innée

I-Introduction

L'immunité anti-infectieuse est la principale fonction du système immunitaire humain. L'organisme s'oppose à la pénétration des micro-organismes par:

Immunité innée :

- Constitue la première ligne de défense contre les micro-organismes
- est conservée entre les espèces
- Doit distinguer entre le « soi » et le « non- soi » infectieux
- Se caractérise par l'absence d'une mémoire immunologique
- Est importante dans la stimulation de l'immunité acquise

Immunité adaptative ou acquise :

- Nécessite du temps pour s'installer
- Est spécifique de l'agresseur
- Elle présence une mémoire immunologique (Lymphocytes T et B mémoires)
- Elle implique une coopération cellulaire

II- Les facteurs intervenant dans l'immunité innée

- **Physiques**: revêtement cutanéomuqueux, ciliature bronchique, péristaltisme intestinal
- **Chimiques** : différentes secrétions, pH acide…
- **Humoraux** : lysozyme, complément, interféron
- **Cellulaires** : cellules phagocytaires, cellules cytotoxiques

II-a. Barriere cutanéomuqueuse

__**Rôle mécanique**__

- **PEAU** : lorsqu' elle est intacte, demeure imperméable à la plupart des micro-organismes.
  - L'épiderme : Nombreuses couches superposées
  - Desquamation permanente
  - Renouvellement des cellules épithéliales

Le risque d'infection survient quand cette barrière est lésée (plaie, piqûre, morsure, brûlure).

- **MUQUEUSES** : plus facilement franchies (pas de couches de cellules mortes)

- **Buccale, nasale et bronchique**: film protecteur du mucus
- **Conjonctives** : lavage par sécrétions lacrymales
- **Digestive** : suc gastrique, la bile
- **Urétrale** : rôle mécanique de l'urine

  (Lavage de la muqueuse urétrale)

Rôle chimique

A la surface de la peau

- Sécrétion des glandes sudoripares : acide lactique actif sur le streptocoque
- Sécrétions sébacées : acides gras saturés et insaturés actifs sur les champignons

A la surface des muqueuses

- **Lysozyme** (bactéries Gram+)
- **Acide Neuraminique : mucopolyoside** (récepteur pour les virus)
- **pH acide** : estomac, vagin, urètre (pH urinaire)
- **Flore symbiotique et commensale**

II-b.Facteurs de résistance propre aux tissus

Potentiel d'oxydo-réduction des tissus

- Tension d'O2 et infection tuberculeuse
- Tension d'O2 et infection tétanique

Substances anti-infectieuses des tissus

- **Lysozyme**
- **Acide neuraminique**
- **Polypeptides basiques : protamine, histones**
- **Spermine**
- **Interférons : IFNα, IFNβ**

II-c.Facteurs humoraux

- **Polypeptides basiques** (substances thermostables anti-Gram+) :

Polylysine, Polyarginine, Protamine, Spermine et spermidine

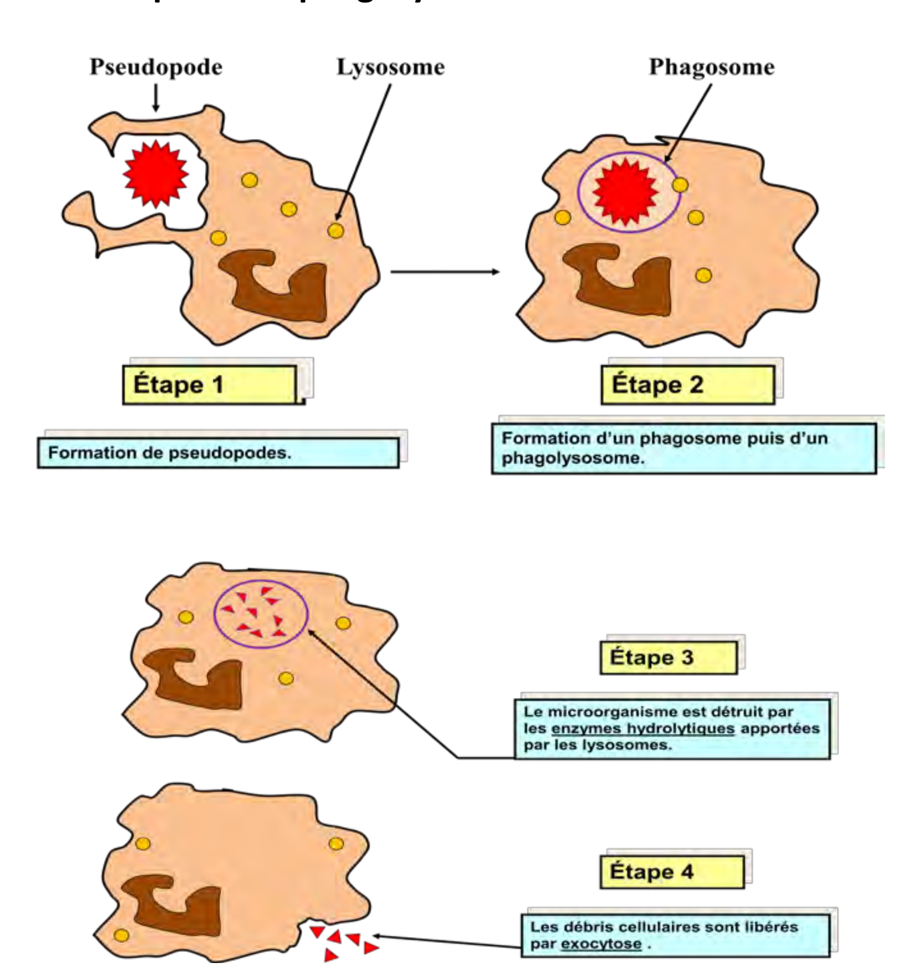
- **Lysozyme**
- **Facteurs bactéricides :** Protéine C réactive (CRP),Bêta-lysine
- **Complément** (voie alterne, voie des lectines)
- **Interférons**

II-d. Les cellules phagocytaires

1. Introduction

Les **cellules phagocytaires** ou les **phagocytes** sont les cellules capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes. (Les cellules phagocytaires=les éboueurs de l'organisme) Parmi ces cellules, on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires.

2. Les étapes de la phagocytose



A- Les macrophages

1- Définition :

Les macrophages sont des cellules qui font partie de l'immunité naturelle non spécifique. Leur principale fonction est la phagocytose d'agents infectieux et les déchets autologues. Comme les autres cellules de l'immunité naturelle, certaines de ses fonctions établissent un pont avec la réponse adaptative.

2 - Origine :

- Les macrophages dérivent des monocytes sanguins
- Constituent la forme tissulaire des monocytes
- 8 % des leucocytes sanguins
- ½ vie 12- 100 heures

3- Localisation :

ORGANES/ TISSUS	Noms
Poumon	Macrophage alvéolaire
Séreuses	Macrophage
Os	Ostéoclastes
Fois	Cellule de Kupffer
SNC	Cellule microglie
Rein	Cellule mésangiale

4- Marqueurs de surface :

- TLR
- CD14
- Récepteurs pour les cytokines
- Récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines G (IgG) (Opsonisation)
- Récepteurs pour les fractions du complément (opsonisation)
- Molécules d'adhésion : LFA-1, ICAM-1.
- Molécules du CMH classe I et II.

5- Molécules produites :

- Enzymes protéolytiques : collagénase, élastase.
- Facteurs chimiotactiques
- Métabolites de l'acide arachidonique
- Radicaux libres
- Composants de complément
- Facteurs de croissance
- Facteurs de coagulation

- Cytokines (IL-1, IL6, TNF).

6- Fonction :

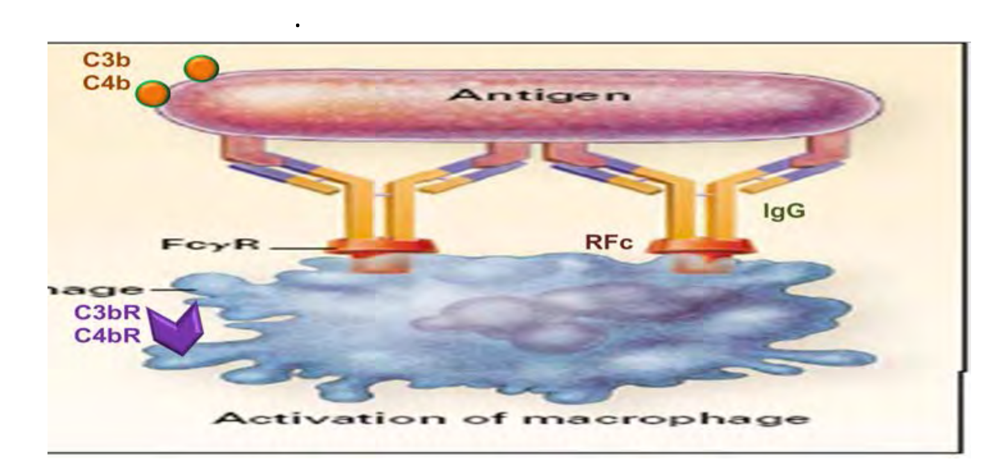
- **Phagocytose**
- **Présentation de l'antigène.**
- **Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante (ADCC).**

a- Présentation de l'antigène :

Les peptides issus de la dégradation de l'Ag sont présentés aux lymphocytes T par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

b- Cytotoxicité Cellulaire Anticorps Dépendante (ADCC)

Facilitation de la phagocytose via le récepteur Fc des IgG.



B- <u>Le polynucléaire neutrophile</u>

1- Morphologie

Le polynucléaire neutrophile(PNN) est une cellule phagocytaire à courte durée de vie en dehors de la MO (½ vie environ 20h) et 4j dans les tissus.

- 60 – 75% des leucocytes sanguins.
- 10 - 12 μ de diamètre
- Cytoplasme abondant et basophile
- Noyau segmenté
- Granules riches en Enzymes : Myélopéroxydase, Collagénaes, Elastase.
- Cellules de fin de lignée, matures, non proliférantes

2- Marqueurs membranaires :

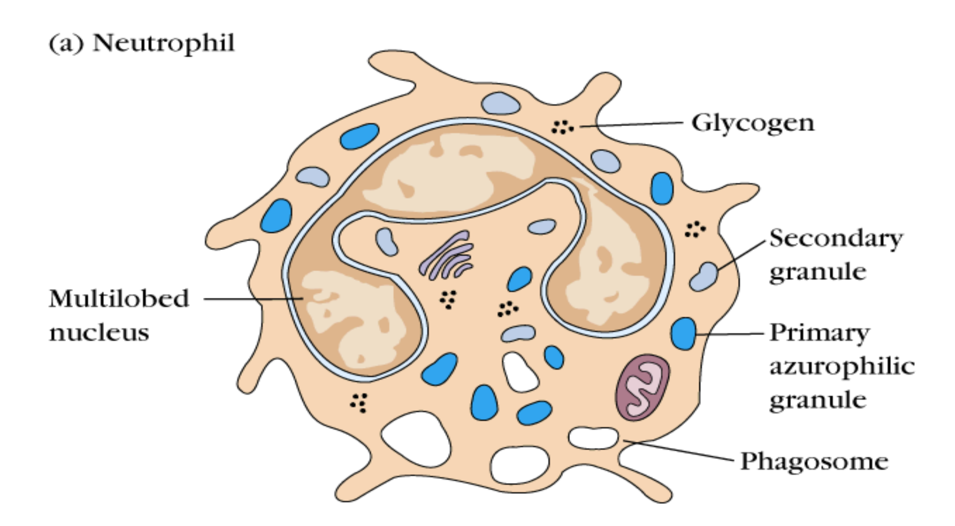
- Récepteurs pour les cytokines (IL8)
- Récepteurs pour le fragment Fc des IgG (FcγII et FcγIII)
- Récepteurs pour les fractions du complément
- Molécules du CMH classe I.

- **circulantes du sang vers les tissus.**

Chimiotactisme + mobilité + adhésion + diapédèse + phagocytose + bactéricidie.

3-Rôle :

- ✓ Clearance et bactéricidie des bactéries pyogènes
- ✓ Clearance des complexes immuns via le RFc ou R-C3b.
- ✓ Participation à des lésions inflammatoires.



C- <u>Les cellules dendritiques</u>

1-Introduction

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles, car ce sont les seules cellules capables de stimuler les lymphocytes T naïfs. Ces cellules sont capables aussi d'activer les LB naïfs et mémoires.

2- Distribution des cellules dendritiques

a- Cellules dendritiques du sang périphérique

2% des cellules mononuclées du sang.
Précurseurs des cellules dendritiques (Moelle osseuse vers les tissus).

Des cellules différenciées (tissus vers les organes lymphoïdes secondaires =OLII)

b- Cellules dendritiques des épithéliums

La cellule de Langerhans (LC) est une cellule dendritique de l'épiderme.

Représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques et expriment les granules de Birbeck spécifiques qui disparaissent lors de la maturation.

c- Cellules dendritiques des tissus non lymphoïdes« cellules dendritiques interstitielles »

A de très rares exceptions (cornée centrale, parenchyme cérébral) tous les tissus non lymphoïdes contiennent en très faible quantité des CD.

d- Cellules dendritiques dans les canaux lymphatiques afférents « Cellules voilées »

Elles ont un aspect voilé en microscopie « Veiled cells ». Elles vont se localiser dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires.

e- Cellules dendritiques des organes lymphoïdes « Cellules interdigitées »

- **le thymus** : dans la médullaire et surtout la jonction cortico –médullaire
- **la rate :** manchon péri- artériolaire de la pulpe blanche
- **les ganglions lymphatiques :** para cortex
- **Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)**

f- Cellules dendritiques folliculaires

Dans les follicules lymphoïdes.

Capturent des complexes immuns et les présentent de façon prolongée aux lymphocytes B.

3- Ontogénie des cellules dendritiques

Les CD prennent naissance dans la MO à partir d'un précurseur commun CD34+ selon 2 voies: **myéloïde et lymphoïde**.

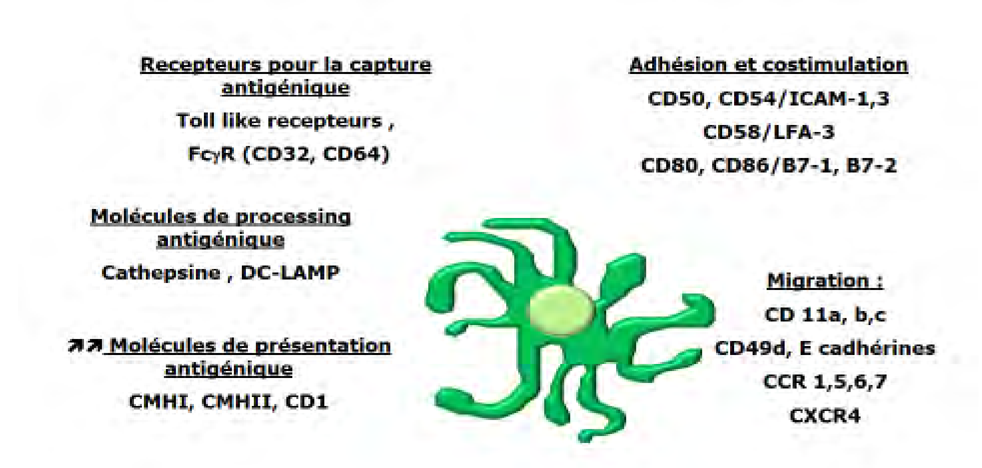
- A partir d'un **précurseur myéloïde** commun aux PNN, macrophages et mégacaryocytes, prennent naissance les **DC interstitielles, les CL et les monocytes**.

-A partir d'un **précurseur lymphoïde** commun aux LT, LB et aux cellules NK, prennent naissance les **DC plasmocytoides ou lymphoïdes**.

On parle de:

- CD myéloïde ou DC1,
- CD plasmocytoide ou lymphoïde ou DC2.

4- Molécules de surface des cellules dendritiques



4-Fonctions des cellules dendritiques

Les CD existent sous 2 états différents:

CD **immatures** dans les tissus, sont spécialisées dans la capture et l'apprêtement de l'antigène

CD **matures,** dans les zones T des OLII, sont spécialisées dans la présentation des complexes CMH-Peptide aux LT

a- Capture de l'antigène par les CD immatures :

La capture de l'antigène repose sur différents mécanismes:

- Macropinocytose,
- Endocytose,
- Phagocytose

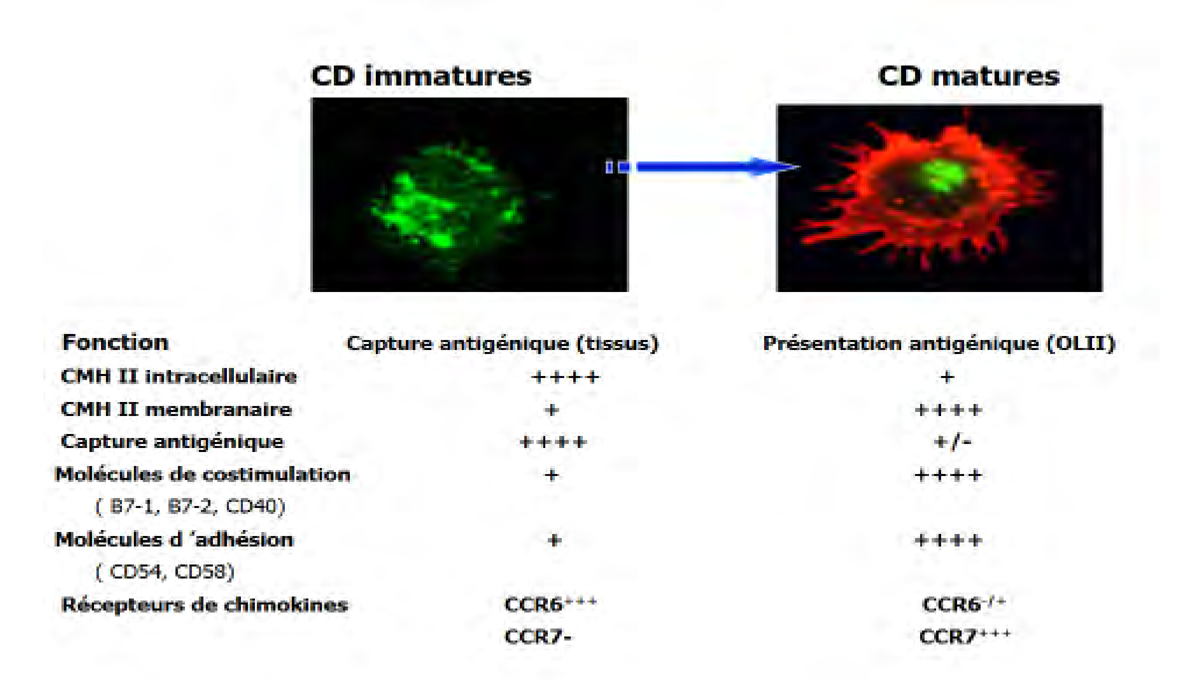
b- Migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires

c- Processing et apprêtement : étape de dégradation de l'Ag en peptides

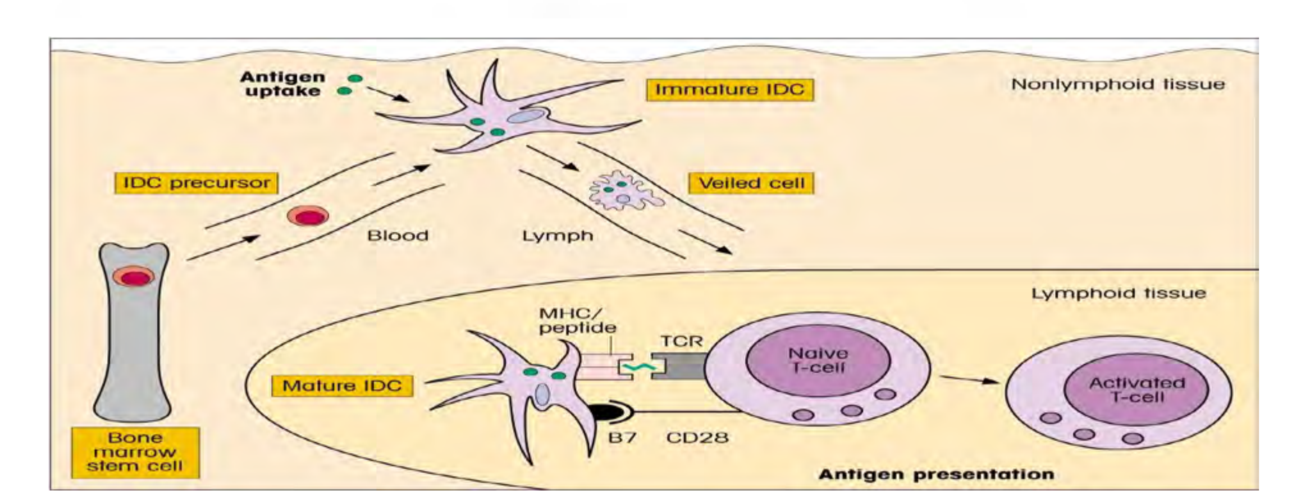
d- Maturation des cellules dendritiques

e- Présentation de l'Ag aux LT: il existe 2 voies :

-Voie des Ag endogènes faisant intervenir les molécules HLA de classe I et les LTCD8+
-Voie des Ag exogènes faisant intervenir les molécules HLA de classe II et les LTCD4+



Fonction	Capture antigénique (tissus)	Présentation antigénique (OLII)
CMH II intracellulaire	++++	+
CMH II membranaire	+	++++
Capture antigénique	++++	+/-
Molécules de costimulation (B7-1, B7-2, CD40)	+	++++
Molécules d 'adhésion (CD54, CD58)	+	++++
Récepteurs de chimokines	$CCR6^{+++}$ CCR7-	$CCR6^{-/+}$ $CCR7^{+++}$



Les CD exercent aussi un rôle fondamental dans la tolérance centrale et périphérique des LT.

II-e. <u>Les Lymphocytes Natural Killers (NK)</u>

1-Définition :

Le terme cellules NK signifie « Natural Killer cells » ou Cellules tueuses naturelles dont l'activité cytotoxique pour les cibles cellulaires s'exerce directement sans spécificité, sans sensibilisation préalable par un antigène. **Lescellules NK constituent le troisième type de lymphocytes.**

2-Différentiation et maturation :

- Précurseur médullaire commun aux lymphocytes T et B

- N'expriment pas le récepteur spécifique de l'antigène des lymphocytes T (TCR/CD3), ni l'immunoglobuline membranaire des lymphocytes B (BCR).

- Différentiation dans la moelle osseuse.

- Quittant le compartiment médullaire, les cellules NK passent dans le sang périphérique et constitue 5 à 15 % des lymphocytes sanguins.

3-Morphologie :

Ce sont de grands lymphocytes granuleux (LGL) contenant des granules riches en perforines et granzymes, libérées lors de la phase effectrice de la cytotoxicité.

4-Phénotype :

Les cellules NK n'expriment pas le récepteur spécifique de l'antigène des lymphocytes T (TCR/CD3), ni l'immunoglobuline membranaire des lymphocytes B (BCR). Elles sont définis phénotypiquement par une combinaison de marqueurs présents à leur surface dont les deux plus caractéristiques, mais non spécifiques, **le CD16 et le CD56.**

5-Fonction :

Cytotoxicité naturelle : les cellules NK sont capables de tuer des cellules tumorales ou infectées par un virus en l'absence de stimulation préalable.

Cette activité cytotoxique **n'est pas restreinte par le CMH**.

Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) dégranulation de molécules cytotoxiques (perforine, granzymes, etc.) et induction de l'apoptose.

Les cellules NK possèdent également une importante fonction de sécrétion de cytokines particulièrement l'interféron gamma (L'IFNγ) et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα).

6-Récepteurs des cellules NK

a- Les récepteurs NK inhibiteurs

- **Les KIR inhibiteurs :** Ce sont les Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) ligands des molécules HLA classe I.
- **Le récepteur CD94/NKG2A:** ligand des molécules HLA-E

b- Les récepteurs NK activateurs

- **Les KIR activateurs**
- **Le récepteur CD94/NKG2C**
- **le récepteur NKG2D**

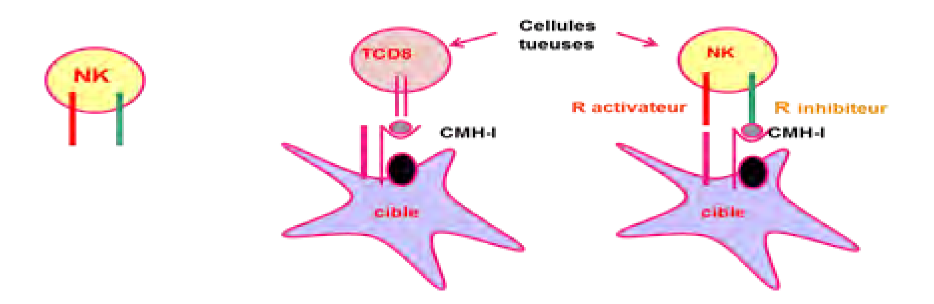
c- Les récepteurs de la cytotoxicité naturelle (NCR)

- **NKp30, NKp44 et NKp46:** ligands viraux

7-Reconnaissance de la cible

La reconnaissance n'est pas restreinte à un complexe CMH-peptide.

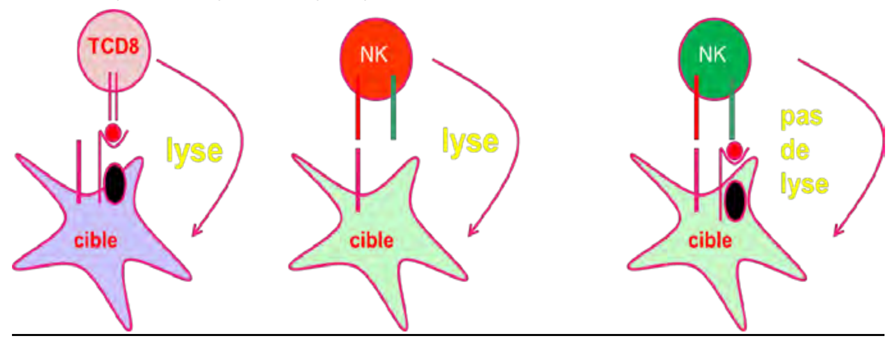
Il existe une balance entre les récepteurs inhibiteurs et les récepteurs activateurs
Chaque individu diffère dans le nombre et le type de récepteurs exprimés par ses NK
Il existe une tolérance au soi = « nos propres NK ne nous attaquent pas »

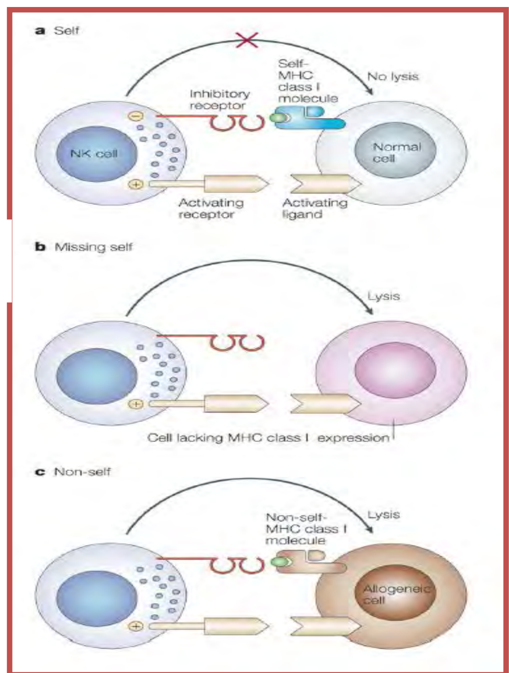


8-Rôles des molécules HLA classe I dans la régulation de la cytotoxicité NK

Cela implique la présence de récepteurs à la surface des cellules NK reconnaissant les molécules HLA classe I induisant un signal inhibiteur de la cytotoxicité.

- La perte d'expression du CMH-I est reconnue par les NK : Le « Missing-self » :
- La réponse cytotoxique par les T CD8 est CMH-I restreinte.





a- Une cellule du soi est protégée de la lyse NK car le signal inhibiteur (CMH-I) l'emporte toujours sur l'activateur

b- Une cellule « suspecte » (qui n'exprime pas de CMH-I) est lysée car aucun signal inhibiteur ne vient contrebalancer l'activateur

c- Une cellule allogénique est lysée car le CMH-I du non-soi ne déclenche pas de signal inhibiteur

Activation ou inhibition de la lyse : balance des signaux

9- Les différentes voies de cytotoxicité

Les cellules NK utilisent la même machinerie cellulaire que celle des lymphocytes T cytotoxiques pour détruire leur cibles : par cytotoxicité directe ou par ADCC:
exocytose des granules riches en perforines et granzymes.

A- La cytotoxicité cellulaire dépendante de la présence d'anticorps : ADCC

L'étape initiale de la cytotoxicité est un contact entre les cellules NK et leurs cibles.
La fixation de l'immunoglobuline (IgG1 ou IgG3) par le récepteur de l'ADCC, le **CD16** permet la lyse des cellules résistantes à la cytotoxicité naturelle.

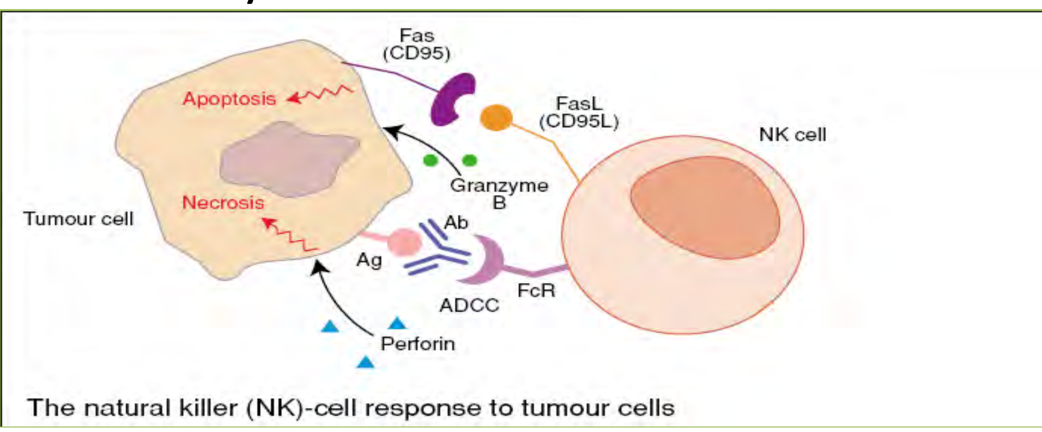
B- La cytotoxicité naturelle :

À la différence de l'ADCC, elle s'exerce en l'absence d'anticorps.
Elle fait intervenir des récepteurs activateurs de la cytotoxicité naturelle.

C- La cytotoxicité via la voie Fas /Fas-ligand :

Un autre mode de cytotoxicité, utilisé par les cellules NK et déjà connu pour les lymphocytes T cytotoxiques, fait intervenir le couple Fas ligand détecté sur les cellules NK et Fas exprimé à la surface de la cible. Cette voie conduit à l'apoptose de façon indépendante de l'exocytose des granules intracytoplasmiques.

Les voies de la cytotoxicité des cellules NK



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

10- Autres fonctions des cellules NK :

Les cellules NK interviennent également dans la coopération cellulaire par la production de cytokines de type TH1 (IFNγ), de type TH2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) et des cytokines pro-inflammatoires : TNFα et des chémokines, IL-8, MIP-1α, MIP-1β.

La cellule NK n'est donc pas seulement un “ tueur ” du système immunitaire, mais une cellule potentiellement capable par sa production de cytokines d'orienter la réponse immunitaire adaptative.

11- Méthodes d'étude des cellules NK :

- **Dénombrement des cellules NK** dans le sang périphérique: 10 à 15% de cellules mononuclées.
- **Mesure de l'activité cytotoxique**: cellule cible K562 n'exprimant pas le CMH

13- Cellules NK en thérapie

Les cellules NK sont utilisées en thérapie, surtout anticancéreuse, sous forme de cellules LAK (lymphokine Activated Keller) qui sont des cellules NK prélevées chez un sujet, mises en culture in vitro en présence de concentrations contrôlées d'IL-2 et réinjectées au même sujet pour traiter certaines tumeurs métastatiques (transfert adoptif).

III-Reconnaissance des antigènes microbiens

Les réponses immunes sont initiées par la reconnaissance de motifs moléculaires conservés au sein des espèces microbiennes appelés **PAMP** (Pathogen-associated Molecular Patterns) par des récepteurs de l'immunité innée appelés **PRR** (pattern recognition receptor).

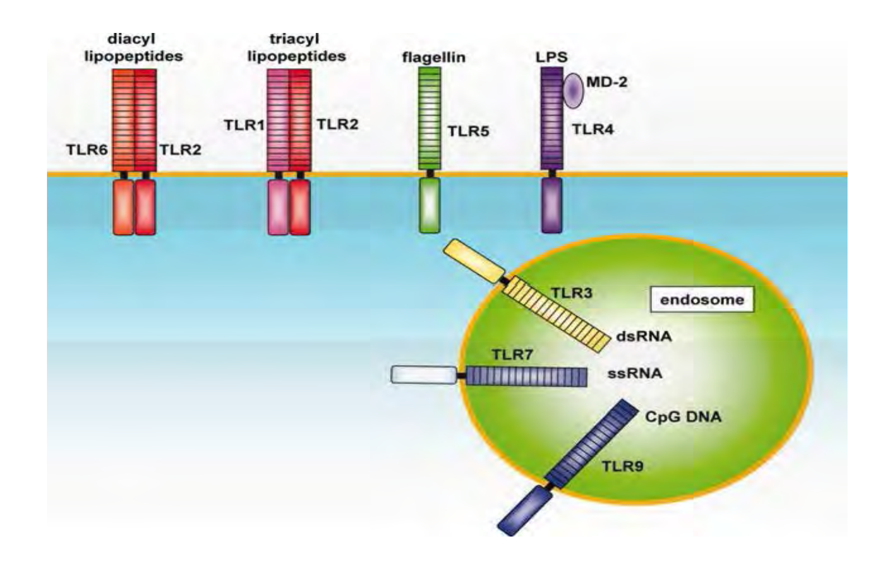
Ces récepteurs sont aussi impliqués dans lareconnaissance de signaux de danger non microbiens appelés **DAMP** (Damage associated Molecular Patterns) telles que les protéines de choc thermique (HSP ou Heat shock proteins) et l'ATP (Adenosine triphosphate). Les différentes familles de PRR identifiées à ce jour comprennent les Toll like receptors (TLR), les Nod-like receptors (NLR), les RIG-I-like receptors (RLR) et les C-type lectin receptors (CLR).Ces récepteurs sont exprimés sur les cellules phagocytaires, les cellules dendritiques, les lymphocytes, les cellules endothéliales et épithéliales. Ces récepteurs sont exprimés dans différents compartiments cellulaires où les microbes peuvent parvenir.

III-a. Les Toll Like Receptors (TLR)

La découverte de la famille des TLR a commencé avec l'identification de Toll, un récepteur exprimé par la mouche drosophile et qui joue un rôle dans la différenciation dorso ventrale durant l'embryogenèse. Plus tard, des études ont révélé l'implication de Toll dans la protection de la mouche contre les infections.

A ce jour, dix TLR humains et treize TLR murins ont été identifiés, constituant ainsi la famille des TLR. Les TLR sont des glycoprotéines transmembranaires caractérisées par un domaine

extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique transducteur du signal.



Localisation des TLR au niveau de la cellule

III-b. Les motifs bactériens reconnus par les TLR

En fonction de leur localisation cellulaire, on distingue deux groupes de TLR : les TLR situés à la surface des cellules reconnaissant principalement les composants membranaires des micro-organismes (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 et TLR11) et les TLR localisés exclusivement dans des vésicules intracellulaires (réticulum endoplasmique, endosomes, lysosomes et endolysosomes) qui détectent essentiellement les acides nucléiques microbiens (TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9).

III-c. Les voies de signalisation des TLR

La reconnaissance des PAMP par les TLR aboutit à la transcription de différents gènes des médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, interférons de type I, protéines anti-microbiennes) nécessaires à la défense de l'hôte mais aussi au développement d'une immunité adaptative spécifique.